MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS
SUR LES MÉDICAMENTS

PrKEYTRUDA™

pembrolizumab

poudre pour solution injectable à 50 mg

Antinéoplasique, anticorps monoclonal

KEYTRUDA™, indiqué pour le traitement de patients atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique avec évolution de la maladie à la suite d'un traitement avec l'ipilimumab et, en présence d'une mutation V600 du gène BRAF, à la suite d'un traitement avec un inhibiteur du gène BRAF ou de la protéine MEK, conformément à l'indication proposée, bénéficie d'une autorisation de commercialisation avec conditions, en attendant les résultats d'études permettant d'attester son bénéfice clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir de plus amples renseignements au sujet de KEYTRUDA™, veuillez consulter le site web de Santé Canada sur les avis de conformité avec conditions – médicaments, à l'adresse http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/index-fra.php.

Merck Canada Inc.
16750, route Transcanadienne
Kirkland (QC) Canada H9H 4M7
www.merck.ca

Date de préparation :
le 1er octobre 2015

Numéro de la demande : 186466

Ce produit a été approuvé en vertu de la politique sur les Avis de conformité avec conditions (AC-C) pour une ou toutes ses utilisations indiquées.

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?
Un AC-C est une autorisation de commercialisation décernée à un produit sur la base de données cliniques **prometteuses**, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits approuvés conformément à la politique sur les AC-C de Santé Canada sont indiqués pour le traitement, la prévention ou le diagnostic d'une maladie grave, fatale ou lourdement invalidante. Ils ont démontré un bienfait prometteur, sont de grande qualité et affichent un profil d'innocuité acceptable, sur la base de l'évaluation des risques et des bienfaits correspondants. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ils ont donné la preuve qu'ils affichaient un profil de risques et de bienfaits sensiblement amélioré par rapport à celui des médicaments existants. Santé Canada a donc décidé de mettre ce produit à la disposition des patients, à la condition que les fabricants entreprennent des études cliniques supplémentaires pour vérifier les bienfaits escomptés, dans les délais convenus.

En quoi cette monographie de produit diffère-t-elle des autres?
La monographie du produit suivant contient des encadrés au début de chacune de ses principales sections qui précisent en termes clairs le caractère de l'autorisation de commercialisation dont il bénéficie. Les sections pour lesquelles l'AC-C revêt une importance particulière sont identifiées par le symbole AC-C dans la marge gauche.
La liste non exhaustive de ces sections est la suivante :
- Indications et usage clinique;
- Mode d'action;
- Mises en garde et précautions;
- Effets indésirables;
- Posologie et mode d'emploi; et
- Études cliniques.

Déclaration des effets indésirables du médicament et reformulation de la monographie de produit
Les professionnels de la santé sont invités à signaler tous les effets indésirables associés à l'utilisation normale de tous les produits au Programme Canada Vigilance de Santé Canada, au 1-866-234-2345. La monographie du produit sera reformulée si de nouvelles préoccupations graves liées à l'innocuité du produit venaient à survenir ou lorsque le fabricant fournira les données nécessaires à l'appui du bienfait escompté du produit. Ce n'est qu'à partir de ce moment-là, et conformément à la politique sur les avis de conformité avec conditions, que les conditions associées avec l'approbation du produit seront retirées de l'AC par Santé Canada.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....4
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....4
DESCRIPTION.....4
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....4
CONTRE-INDICATIONS.....5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....5
EFFETS INDÉSIRABLES.....8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....13
SURDOSAGE.....15
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....15
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE.....17
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....17
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....18

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....19
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....19
ÉTUDES CLINIQUES.....20
TOXICOLOGIE.....21
RÉFÉRENCES.....27

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS.....28

℞KEYTRUDA™
pembrolizumab

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

KEYTRUDA™, indiqué pour le traitement de patients atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique avec évolution de la maladie à la suite d'un traitement avec l'ipilimumab et, en présence d'une mutation V600 du gène BRAF, à la suite d'un traitement avec un inhibiteur du gène BRAF ou de la protéine MEK, conformément à l'indication proposée, bénéficie d'une autorisation de commercialisation avec conditions, en attendant les résultats d'études permettant d'attester son bénéfice clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation.

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Perfusion intraveineuse	Poudre pour solution injectable 50 mg	Aucun *Voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.*

DESCRIPTION

KEYTRUDA™ (pembrolizumab) est un anticorps monoclonal, humanisé et sélectif conçu pour bloquer l'interaction entre le récepteur 1 de mort cellulaire programmée (PD-1) et ses ligands, le PD-L1 et le PD-L2. Le pembrolizumab est une immunoglobuline 4 (IgG4) composée de chaînes kappa dont le poids moléculaire est d'environ 149 kDa.

AC-C INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

KEYTRUDA™ est indiqué pour le traitement de patients atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique avec évolution de la maladie à la suite d'un traitement avec l'ipilimumab et, en présence d'une mutation V600 du gène BRAF, à la suite d'un traitement avec un inhibiteur du gène BRAF ou de la protéine MEK. Une amélioration de la survie ou une réduction des symptômes de la maladie n'ont pas encore été établies.

Personnes âgées (> 65 ans) :
Aucune différence globale quant à l'innocuité et à l'efficacité n'a été signalée entre les patients âgés (65 ans et plus) et les patients plus jeunes (moins de 65 ans).

Enfants (< 18 ans) :
L'innocuité et l'efficacité de KEYTRUDA™ n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 18 ans.

AC-C CONTRE-INDICATIONS

KEYTRUDA™ est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, ou à l'un des composants du produit ou de son contenant. Pour connaître la liste complète des ingrédients, voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

AC-C MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Effets indésirables à médiation immunitaire :
Des effets indésirables à médiation immunitaire sont survenus chez des patients traités avec KEYTRUDA™. Dans les études cliniques, la plupart des effets indésirables à médiation immunitaire étaient réversibles et traités par l'interruption du traitement avec KEYTRUDA™, l'administration de corticostéroïdes ou des soins de soutien.

Dans le cas d'effets indésirables à médiation immunitaire soupçonnés, il faut procéder à une évaluation adéquate du patient afin de confirmer l'étiologie ou d'écarter d'autres causes. Selon la gravité de l'effet indésirable, il convient de suspendre le traitement avec KEYTRUDA™ et d'administrer des corticostéroïdes (voir ci-dessous). Dès que l'effet indésirable s'améliore et passe au grade 1 ou inférieur, on doit commencer à réduire la dose de corticostéroïdes et continuer de réduire progressivement la dose sur une période d'au moins un mois. Reprendre le traitement avec KEYTRUDA™ si l'effet indésirable demeure de grade 1 ou inférieur. Si un effet indésirable sévère réapparaît, il faut cesser définitivement le traitement avec KEYTRUDA™ (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et EFFETS INDÉSIRABLES).

Pneumonite à médiation immunitaire :
Une pneumonite (y compris un cas fatal [grade 5] dans une étude regroupant 550 patients atteints d'un CPNPC) a été signalée chez des patients traités avec KEYTRUDA™ (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Il convient de surveiller les signes et symptômes de la pneumonite. En cas de pneumonite soupçonnée, on procède à une évaluation radiographique. Écarter les autres causes possibles et prendre en charge la pneumonite conformément aux lignes directrices énoncées ci-dessus. Administrer des corticostéroïdes et suspendre le traitement avec KEYTRUDA™ en présence d'une pneumonite modérée (grade 2) ou le cesser définitivement en présence d'une pneumonite sévère (grade 3), potentiellement fatale (grade 4) ou modérée récurrente (grade 2) [voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et Effets indésirables à médiation immunitaire ci-dessus].

Colite à médiation immunitaire :
Une colite a été signalée chez des patients traités avec KEYTRUDA™ (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Il convient de surveiller les signes et symptômes de la colite. Écarter les autres causes possibles et prendre en charge la colite conformément aux lignes directrices énoncées ci-dessus. Administrer des corticostéroïdes et suspendre le traitement avec KEYTRUDA™ en présence d'une colite modérée (grade 2) ou sévère (grade 3), ou le cesser

définitivement en présence d'une colite potentiellement fatale (grade 4) [voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et Effets indésirables à médiation immunitaire ci-dessus].

Hépatite à médiation immunitaire :
Une hépatite a été signalée chez des patients traités avec KEYTRUDA™ (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Il convient de surveiller les patients afin de déceler tout changement de leur fonction hépatique (au début du traitement, sur une base périodique pendant le traitement, et tel qu'indiqué selon l'évaluation clinique) et les symptômes de l'hépatite. Écarter les autres causes possibles et prendre en charge l'hépatite conformément aux lignes directrices énoncées ci-dessus. Administrer des corticostéroïdes et : 1. suspendre le traitement avec KEYTRUDA™ en présence d'une hépatite associée à un taux d'aspartate aminotransférase (ASAT) ou d'alanine aminotransférase (ALAT) > 3 à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ou un taux de bilirubine totale > 1,5 à 3 fois la LSN; 2. cesser définitivement le traitement avec KEYTRUDA™ en présence d'une hépatite associée à un taux d'ASAT ou d'ALAT > 5 fois la LSN ou un taux de bilirubine totale > 3 fois la LSN; 3. cesser définitivement le traitement avec KEYTRUDA™ si une augmentation d'ASAT ou d'ALAT d'au moins 50 % des valeurs initiales survient et qu'elle dure au moins 1 semaine chez les patients qui présentent des métastases au foie et une augmentation modérée (grade 2) du taux d'ASAT ou d'ALAT au moment de débuter la thérapie (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et Effets indésirables à médiation immunitaire ci-dessus).

Néphrite à médiation immunitaire :
Une néphrite a été signalée chez des patients traités avec KEYTRUDA™ (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Il convient de surveiller les patients afin de déceler tout changement de leur fonction rénale. Écarter les autres causes possibles et prendre en charge la néphrite conformément aux lignes directrices énoncées ci-dessus. Administrer des corticostéroïdes et suspendre le traitement avec KEYTRUDA™ en présence d'une néphrite modérée (grade 2) ou le cesser définitivement en présence d'une néphrite sévère (grade 3) ou potentiellement fatale (grade 4) [voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et Effets indésirables à médiation immunitaire ci-dessus].

Endocrinopathies à médiation immunitaire :
Une **hypophysite** a été signalée chez des patients traités avec KEYTRUDA™ (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Il convient de surveiller les signes et symptômes de l'hypophysite (y compris l'hypopituitarisme et l'insuffisance surrénalienne secondaire). Écarter les autres causes possibles et prendre en charge l'hypophysite conformément aux lignes directrices énoncées ci-dessus. Administrer des corticostéroïdes et suspendre le traitement avec KEYTRUDA™ en présence d'une hypophysite modérée (grade 2), suspendre ou cesser définitivement le traitement avec KEYTRUDA™ en présence d'une hypophysite sévère (grade 3) ou potentiellement fatale (grade 4) [voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et Effets indésirables à médiation immunitaire ci-dessus].

Le **diabète de type 1**, y compris l'acidocétose diabétique, a été signalé chez des patients traités avec KEYTRUDA™ (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Il convient de surveiller les patients afin de déceler une hyperglycémie ou d'autres signes et symptômes du diabète. Exclure les autres causes de diabète. Administrer de l'insuline en présence d'un diabète de type 1 et suspendre le traitement avec KEYTRUDA™ dans les cas d'hyperglycémie sévère, jusqu'à ce que la maîtrise métabolique soit obtenue.

Des **troubles thyroïdiens** ont été signalés chez des patients traités avec KEYTRUDA™ et peuvent survenir en tout temps au cours du traitement. Il convient donc de surveiller les patients afin de déceler tout changement de leur fonction thyroïdienne (au début du traitement, sur une base périodique pendant le traitement, et tel qu'indiqué selon l'évaluation clinique) et les signes et les symptômes cliniques de troubles thyroïdiens. Administrer des corticostéroïdes et suspendre le traitement avec KEYTRUDA™ en présence d'une hyperthyroïdie sévère (grade 3) ou le cesser définitivement en présence d'une hyperthyroïdie potentiellement fatale (grade 4). Traiter les symptômes d'hyperthyroïdie, au besoin (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et Effets indésirables à médiation immunitaire ci-dessus). Les cas d'hypothyroïdie isolés peuvent être pris en charge au moyen d'un traitement substitutif, sans qu'il ne soit nécessaire de suspendre le traitement et sans recourir aux corticostéroïdes.

Autres effets indésirables à médiation immunitaire :
Dans les études cliniques sur KEYTRUDA™ menées auprès d'environ 5 000 patients, on a également signalé, chez moins de 1 % des patients, les effets indésirables à médiation immunitaire d'importance clinique suivants : uvéite, myosite, pancréatite et réactions cutanées sévères.

En cas d'effets indésirables à médiation immunitaire soupçonnés, il convient de procéder à une évaluation adéquate du patient afin de confirmer l'étiologie ou d'écarter d'autres causes. Selon la sévérité de l'effet indésirable, il faut suspendre le traitement avec KEYTRUDA™ et administrer des corticostéroïdes. Dès que l'effet indésirable s'atténue et passe au grade 1 ou inférieur, il faut commencer à réduire la dose de corticostéroïdes et continuer de la réduire progressivement sur une période d'au moins un mois. Il est possible de reprendre le traitement avec KEYTRUDA™ si l'effet indésirable demeure de grade 1 ou inférieur. En cas de récurrence d'un effet indésirable sévère, on doit cesser définitivement le traitement avec KEYTRUDA™ (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et EFFETS INDÉSIRABLES).

Réactions liées à la perfusion :
Dans les études cliniques sur KEYTRUDA™ menées auprès d'environ 5 000 patients, des réactions sévères liées à la perfusion ont été signalées chez moins de 0,1 % des patients. En cas de réactions sévères liées à la perfusion, il faut arrêter la perfusion et mettre fin définitivement au traitement avec KEYTRUDA™ (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Si les réactions liées à la perfusion sont légères ou modérées, on peut poursuivre le traitement avec KEYTRUDA™ en surveillant étroitement le patient; une prémédication avec un antipyrétique et un antihistaminique peut être envisagée.

Populations particulières
Femmes enceintes : On ne dispose d'aucune donnée concernant l'utilisation du pembrolizumab chez les femmes enceintes. Aucune étude sur la reproduction animale n'a été menée avec le pembrolizumab. Cependant, il a été démontré que l'inhibition de la voie de signalisation PD-L1 dans des modèles murins de grossesse perturbait la tolérance envers le fœtus et entraînait une augmentation des pertes fœtales (voir TOXICOLOGIE). Ces résultats indiquent qu'en raison du mode d'action de KEYTRUDA™, l'administration de ce médicament pendant la grossesse risque d'avoir des répercussions sur le fœtus, y compris une augmentation des taux d'avortement ou de mortinatalité. On sait que l'IgG4 humaine traverse la barrière placentaire. Puisque le pembrolizumab est une IgG4, il peut donc être transmis de la mère au fœtus. La prise de KEYTRUDA™ n'est pas recommandée durant la grossesse, sauf si les bienfaits cliniques escomptés l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant qu'elles reçoivent un traitement avec KEYTRUDA™ et pendant une période de quatre mois suivant l'administration de la dernière dose de KEYTRUDA™.

Femmes qui allaitent : On ignore si KEYTRUDA™ est excrété dans le lait maternel humain. Comme de nombreux médicaments sont sécrétés dans le lait maternel humain, une décision doit être prise concernant l'interruption de l'allaitement ou du traitement avec KEYTRUDA™ en tenant compte du bienfait de l'allaitement pour l'enfant et du bienfait du traitement avec KEYTRUDA™ pour la mère.

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de KEYTRUDA™ n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 18 ans.

Personnes âgées (> 65 ans) : Aucune différence globale quant à l'innocuité et à l'efficacité n'a été signalée entre les patients âgés (65 ans et plus) et les patients plus jeunes (moins de 65 ans). Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire dans cette population de patients.

Insuffisance hépatique : Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère. KEYTRUDA™ n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Insuffisance rénale : Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 90 et ≥ 60 mL/min/1,73 m^2) ou modérée (DFGe < 60 et ≥ 30 mL/min/1,73 m^2). KEYTRUDA™ n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (DFGe < 30 et ≥ 15 mL/min/1,73 m^2) [voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION].

Surveillance et analyses de laboratoire : Des tests des fonctions thyroïdienne et hépatique (taux de transaminases et de bilirubine hépatiques) doivent être effectués au début du traitement, sur une base périodique pendant le traitement, et tel qu'indiqué selon l'évaluation clinique (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

AC-C EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables

L'innocuité et l'efficacité de KEYTRUDA™ ont été évaluées dans le cadre d'une étude ouverte et non contrôlée (trois cohortes définies de l'étude KEYNOTE-001) pour le traitement du mélanome non résécable ou métastatique. L'innocuité est décrite pour une population regroupée de 411 patients (recevant l'une des trois doses suivantes : 2 mg/kg toutes les 3 semaines, 10 mg/kg toutes les 2 semaines ou 10 mg/kg toutes les 3 semaines) qui avaient déjà été traités avec l'ipilimumab (n = 221) ou non (n = 190). La durée moyenne du traitement était de 239 jours (intervalle de 1 à 750 jours); 115 patients ont été traités pendant plus d'un an.

Le traitement avec KEYTRUDA™ a été abandonné en raison d'effets indésirables liés au traitement chez 3 % des patients recevant la dose de 2 mg/kg toutes les 3 semaines.

Des effets indésirables graves liés au traitement signalés jusqu'à 90 jours après la dernière dose de KEYTRUDA™ sont survenus chez 10 % des patients recevant la dose de 2 mg/kg toutes les 3 semaines (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). De ces effets indésirables graves liés au traitement, ceux qui sont survenus chez plus d'un patient (sur 162) étaient une hypophysite (n = 2) et une colite (n = 2). Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquents (signalés chez plus de 10 % des patients) étaient les suivants : arthralgie, diarrhée, fatigue, nausées, prurit et éruption cutanée.

Effets indésirables signalés dans les études cliniques

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables liés au médicament et leurs taux approximatifs.

Le tableau 1 montre les effets indésirables survenus à une fréquence ≥ 2 % et signalés chez des patients de l'étude KEYNOTE-001, partie B2, atteints d'un mélanome à un stade avancé et ayant déjà été traités avec l'ipilimumab. Les patients ont été traités avec le pembrolizumab à raison de 2 mg/kg (n = 89) ou de 10 mg/kg (n = 84) toutes les 3 semaines.

Tableau 1 – Effets indésirables selon le grade maximal de toxicité (fréquence ≥ 2 %) chez des patients de l'étude KEYNOTE-001, partie B2, atteints d'un mélanome à un stade avancé et ayant déjà été traités avec l'ipilimumab

	KEYTRUDA™ 2 mg/kg toutes les 3 semaines (n = 89)			**KEYTRUDA™ 10 mg/kg toutes les 3 semaines (n = 84)**		
	Tous les grades (%)	**Grade 3 (%)**	**Grade 4 (%)**	**Tous les grades (%)**	**Grade 3 (%)**	**Grade 4 (%)**
Tumeur bénigne, maligne et non précisée						
Douleur tumorale	1,1	0	0	2,4	0	0
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique						
Anémie	4,5	2,2	0	1,2	0	0
Thrombopénie	0	0	0	2,4	0	0
Troubles endocriniens						
Hyperthyroïdie	1,1	0	0	2,4	0	0
Hypophysite	2,2	1,1	0	0	0	0
Hypothyroïdie	6,7	0	0	3,6	0	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Diminution de l'appétit	10,1	0	0	6,0	0	0
Troubles du système nerveux						
Étourdissements	2,2	0	0	0	0	0
Céphalées	6,7	0	0	3,6	0	0
Hypoesthésie	3,4	0	0	0	0	0
Léthargie	4,5	0	0	0	0	0
Neuropathie périphérique	1,1	0	0	2,4	0	0
Paresthésie	1,1	0	0	3,6	0	0
Troubles oculaires						
Sécheresse oculaire	2,2	0	0	0	0	0
Diminution de l'acuité visuelle	2,2	0	0	0	0	0
Troubles auditifs et labyrinthiques						
Vertiges	0	0	0	2,4	0	0

	KEYTRUDA™ 2 mg/kg toutes les 3 semaines (n = 89)			KEYTRUDA™ 10 mg/kg toutes les 3 semaines (n = 84)		
	Tous les grades (%)	**Grade 3 (%)**	**Grade 4 (%)**	**Tous les grades (%)**	**Grade 3 (%)**	**Grade 4 (%)**
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux						
Toux	10,1	0	0	7,1	0	0
Dyspnée	7,9	0	0	8,3	1,2	0
Pneumonite	2,2	1,1	0	1,2	0	0
Respiration sifflante	0	0	0	2,4	0	0
Troubles gastro-intestinaux						
Gêne abdominale	2,2	0	0	0	0	0
Douleur abdominale	3,4	0	0	0	0	0
Douleur dans le haut de l'abdomen	0	0	0	2,4	0	0
Constipation	5,6	0	0	4,8	0	0
Diarrhée	11,2	0	0	15,5	1,2	0
Sécheresse de la bouche	0	0	0	2,4	0	0
Reflux gastro-œsophagien	3,4	0	0	0	0	0
Nausées	7,9	0	0	15,5	0	0
Vomissements	3,4	0	0	3,6	0	0
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés						
Sécheresse de la peau	2,2	0	0	0	0	0
Érythème	5,6	0	0	2,4	0	0
Sueurs nocturnes	4,5	0	0	1,2	0	0
Troubles de la pigmentation	2,2	0	0	0	0	0
Prurit	25,8	0	0	20,2	0	0
Éruption cutanée	19,1	0	0	19,0	1,2	0
Éruption cutanée généralisée	1,1	0	0	2,4	0	0
Éruption maculo-papuleuse	2,2	0	0	2,4	1,2	0
Dépigmentation de la peau	0	0	0	2,4	0	0
Vitiligo	9,0	0	0	6,0	0	0
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif						
Arthralgie	13,5	0	0	14,3	0	0
Dorsalgie	3,4	0	0	2,4	0	0
Gonflement articulaire	0	0	0	2,4	0	0
Spasmes musculaires	2,2	0	0	2,4	0	0
Faiblesse musculaire	3,4	1,1	0	4,8	0	0
Myalgie	6,7	0	0	4,8	0	0
Troubles généraux et au site d'administration						
Asthénie	5,6	0	0	7,1	0	0
Douleur thoracique	0	0	0	2,4	0	0
Frissons	7,9	0	0	3,6	0	0
Œdème du visage	2,2	0	0	1,2	0	0
Fatigue	32,6	5,6	0	38,1	0	0
Œdème périphérique	4,5	0	0	3,6	0	0
Douleur	2,2	0	0	0	0	0
Pyrexie	3,4	0	0	6,0	0	0
Investigations						
Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT)	4,5	0	0	2,4	0	0
Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)	3,4	0	0	2,4	0	0
Diminution de l'hormone thyréotrope dans le sang	0	0	0	2,4	0	0

	KEYTRUDA™ 2 mg/kg toutes les 3 semaines (n = 89)			KEYTRUDA™ 10 mg/kg toutes les 3 semaines (n = 84)		
	Tous les grades (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)	Tous les grades (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
Augmentation de l'hormone thyréotrope dans le sang	1,1	0	0	3,6	0	0
Diminution de la thyroxine	1,1	0	0	3,6	0	0
Perte de poids	3,4	0	0	2,4	0	0

Chez les 411 patients ayant reçu les trois doses étudiées (2 mg/kg toutes les 3 semaines, 10 mg/kg toutes les 2 semaines ou 10 mg/kg toutes les 3 semaines), le profil d'innocuité tiré des données regroupées était généralement similaire à celui observé dans le sous-groupe de patients recevant la dose recommandée de 2 mg/kg ou de 10 mg/kg toutes les 3 semaines. Dans cette population (données regroupées pour toutes les doses), le traitement avec KEYTRUDA™ a été abandonné en raison d'effets indésirables liés au traitement chez 4 % des patients et des effets indésirables graves liés au traitement signalés jusqu'à 90 jours après la dernière dose sont survenus chez 9 % des patients. De ces effets indésirables graves liés au traitement, ceux qui sont survenus chez plus d'un patient étaient les suivants : hyperthyroïdie (n = 2), hypophysite (n = 2), colite [y compris la colite microscopique] (n = 5), nausées (n = 2), vomissements (n = 2), pyrexie (n = 4), déshydratation (n = 2), confusion (n = 2), insuffisance rénale [y compris l'insuffisance rénale aiguë] (n = 4), dyspnée (n = 2) et pneumonite (n = 3).

Les effets indésirables survenus à une fréquence ≥ 2 % et non inclus dans le tableau 1 qui ont été signalés chez tous les patients atteints d'un mélanome à un stade avancé (n = 411) sont présentés au tableau 2. Les patients ont été traités à raison de 2 mg/kg (n = 162) toutes les 3 semaines ou de 10 mg/kg toutes les 2 semaines (n = 57) ou toutes les 3 semaines (n = 192).

Tableau 2 – Effets indésirables selon le grade maximal de toxicité (fréquence ≥ 2 % et non inclus dans le tableau 1) chez tous les patients atteints d'un mélanome à un stade avancé

	Total (n = 411)		
	Tous les grades (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif			
Douleur aux extrémités	2,4	0	0
Troubles généraux et au site d'administration			
Syndrome pseudo-grippal	2,4	0	0

Certains effets indésirables à médiation immunitaire potentielle

Le tableau 3 présente certains effets indésirables à médiation immunitaire potentielle liés au traitement qui sont survenus chez des patients recevant KEYTRUDA™. En outre, dans les études cliniques sur KEYTRUDA™ menées auprès d'environ 5 000 patients, le diabète de type 1 a été signalé chez 0,1 % d'entre eux (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Tableau 3 – Certains effets indésirables, à médiation immunitaire potentielle, liés au traitement

	KEYTRUDA™ 2 mg/kg toutes les 3 semaines n = 162			KEYTRUDA™ 2 mg/kg toutes les 3 semaines ou 10 mg/kg toutes les 2 ou 3 semaines n = 411		
Effet indésirable	**Tous les grades (%)**	**Grade 3 (%)**	**Grade 4* (%)**	**Tous les grades (%)**	**Grade 3 (%)**	**Grade 4* (%)**
Colite†	1,2	1,2	0	1,0	0,5	0
Hépatite‡	1,2	0	0,6	0,5	0	0,2
Hyperthyroïdie	0,6	0	0	1,0	0,2	0
Hypophysite	1,2	0	0,6	0,5	0	0,2
Hypothyroïdie	9,3	0	0	8,3	0,2	0
Néphrite§	0	0	0	0,7	0,2	0,2
Pneumonite	1,2	0,6	0	2,7	0,2	0

* Aucun effet indésirable à médiation immunitaire potentielle de grade 5 lié au traitement n'a été signalé avec KEYTRUDA™.

† Y compris une colite microscopique

‡ Y compris une hépatite auto-immune

§ Y compris une néphrite auto-immune et une insuffisance rénale accompagnée de signes de néphrite interstitielle

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques

Les anomalies observées dans les résultats d'analyses de laboratoire (augmentation des taux par rapport aux valeurs initiales chez ≥ 20 % des patients) chez des patients de l'étude KEYNOTE-001, partie B2, atteints d'un mélanome à un stade avancé et ayant déjà été traités avec l'ipilimumab sont présentées au tableau 4. Les patients ont été traités avec le pembrolizumab à raison de 2 mg/kg (n = 89) ou de 10 mg/kg (n = 84) toutes les 3 semaines.

Tableau 4 – Augmentation des anomalies dans les résultats d'analyses de laboratoire par rapport aux valeurs initiales chez ≥ 20 % des patients atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique et ayant déjà été traités avec l'ipilimumab

	KEYTRUDA™ 2 mg/kg toutes les 3 semaines n = 89			KEYTRUDA™ 10 mg/kg toutes les 3 semaines n = 84		
Analyses de laboratoire	**Tous les grades (%)**	**Grade 3 (%)**	**Grade 4 (%)**	**Tous les grades (%)**	**Grade 3 (%)**	**Grade 4 (%)**
Chimie du sang						
Hypercholestérolémie	21,3	1,1	0	10,7	0	0
Hyperglycémie	41,6	1,1	1,1	52,4	3,6	0
Hypertriglycéridémie	30,3	0	0	22,6	0	0
Hypoalbuminémie	34,8	0	0	42,9	0	0
Hypocalcémie	24,7	1,1	0	23,8	1,2	1,2
Hyponatrémie	40,4	9,0	0	28,6	0	0
Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT)	21,3	0	1,1	15,5	1,2	0
Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)	28,1	1,1	1,1	17,9	1,2	0
Hématologie						
Anémie	58,4	7,9	1,1	51,2	4,8	0
Lymphopénie	25,8	10,1	0	26,2	3,6	0

Une autre anomalie dans les résultats de laboratoire a été observée chez ≥ 20 % de tous les patients atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique traités avec KEYTRUDA™ (n = 411), soit une augmentation, par rapport aux valeurs initiales, de la phosphatase alcaline (22,6 %; grade 3 : 0,7 %).

AC-C INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu
Aucune étude pharmacocinétique en bonne et due forme n'a été menée sur les interactions que pourraient avoir certains médicaments avec KEYTRUDA™. Puisque le pembrolizumab est éliminé de la circulation par catabolisme, on ne s'attend à aucune interaction métabolique médicament-médicament.

Il faut éviter d'utiliser des corticostéroïdes ou des immunosuppresseurs à action générale avant d'amorcer un traitement avec KEYTRUDA™, car ils pourraient interférer avec l'activité pharmacodynamique et l'efficacité de KEYTRUDA™. Cependant, on peut utiliser des corticostéroïdes ou d'autres immunosuppresseurs à action générale après avoir amorcé un traitement avec KEYTRUDA™ pour traiter des effets indésirables à médiation immunitaire (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

AC-C POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques
La dose recommandée de KEYTRUDA™ est de 2 mg/kg administrée par voie intraveineuse durant 30 minutes, toutes les 3 semaines. Les patients doivent être traités avec KEYTRUDA™ jusqu'à l'évolution de la maladie ou une toxicité intolérable. Des réponses atypiques (c.-à-d. une augmentation passagère initiale de la taille de la tumeur ou l'apparition de nouvelles petites lésions dans les premiers mois, puis une régression de la tumeur) ont été observées. Les patients cliniquement stables qui présentent des signes initiaux d'évolution de la maladie doivent poursuivre le traitement jusqu'à ce que l'évolution de la maladie soit confirmée.

Dose recommandée et ajustement de la posologie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)

Suspendre le traitement avec KEYTRUDA™ en présence des effets indésirables à médiation immunitaire potentiels suivants :

- Pneumonite modérée (grade 2 selon l'échelle CTCAE [Common Terminology Criteria for Adverse Events] du National Cancer Institute [NCI] des États-Unis version 3)
- Colite modérée ou sévère (grade 2 ou 3)
- Hypophysite symptomatique
- Néphrite modérée (grade 2)
- Hyperthyroïdie sévère (grade 3)
- Hépatite associée à :
  - un taux d'aspartate aminotransférase (ASAT) ou d'alanine aminotransférase (ALAT) > 3 à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ou un taux de bilirubine totale > 1,5 à 3 fois la LSN
- Tout autre effet indésirable sévère ou de grade 3 associé au traitement

Reprendre le traitement avec KEYTRUDA™ chez les patients dont les effets indésirables passent au grade 0 ou 1.

Cesser définitivement le traitement avec KEYTRUDA™ :

- Si la dose de corticostéroïde ne peut être réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou l'équivalent par jour;
- Si un effet toxique lié au traitement ne revient pas au grade 0 ou 1 dans les 12 semaines suivant la dernière dose de KEYTRUDA™;
- Si un effet toxique sévère réapparaît;
- En présence des effets indésirables suivants :
  - Effet toxique potentiellement fatal (grade 4)
  - Pneumonite à médiation immunitaire potentielle sévère, potentiellement fatale (grade 3 ou 4) ou modérée récurrente (grade 2)
  - Néphrite à médiation immunitaire potentielle sévère ou potentiellement fatale (grade 3 ou 4)
  - Hépatite à médiation immunitaire potentielle en présence :
    - d'un taux d'ASAT ou d'ALAT > 5 fois la LSN ou d'un taux de bilirubine totale > 3 fois la LSN;
    - de métastases au foie, chez les patients qui commencent un traitement avec une augmentation modérée (grade 2) du taux d'ASAT ou d'ALAT, si l'augmentation est ≥ 50 % des valeurs initiales et dure ≥ 1 semaine.
  - Réactions liées à la perfusion qui sont sévères ou potentiellement fatales (grade 3 ou 4)

- En cas de récurrence de tout effet indésirable sévère ou de grade 3 associé au traitement.

Insuffisance rénale : Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (DFGe < 90 et ≥ 60 mL/min/1,73 m^2) ou modérée (DFGe < 60 et ≥ 30 mL/min/1,73 m^2). KEYTRUDA™ n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (DFGe < 30 et ≥ 15 mL/min/1,73 m^2).

Insuffisance hépatique : Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère. KEYTRUDA™ n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave.

Reconstitution et administration

- Avant la reconstitution, le flacon de poudre lyophilisée peut rester à l'extérieur du réfrigérateur (températures de 25 °C ou moins) pendant une période allant jusqu'à 24 heures.
- Utiliser une méthode aseptique pour ajouter dans le flacon 2,3 mL d'eau stérile pour injection afin d'obtenir une solution de KEYTRUDA™ de 25 mg/mL (pH de 5,2 à 5,8).
- Pour éviter la formation de mousse, injecter l'eau le long de la paroi du flacon et non directement sur la poudre lyophilisée.
- Faire tournoyer doucement le flacon pour permettre la reconstitution de la poudre lyophilisée. Attendre jusqu'à 5 minutes pour que les bulles disparaissent. Ne pas agiter le flacon.

- Avant l'administration, il faut examiner visuellement les produits administrés par voie parentérale afin de déceler la présence de particules étrangères et toute décoloration. La solution reconstituée de KEYTRUDA™ est limpide ou légèrement opalescente, incolore ou légèrement jaune. Jeter le flacon si la solution contient des particules visibles.
- Prélever le volume requis jusqu'à 2 mL (50 mg) de KEYTRUDA™ et le transférer dans un sac pour perfusion intraveineuse contenant du chlorure de sodium à 0,9 % ou du glucose (dextrose) à 5 % pour préparer une solution diluée à une concentration finale de 1 à 10 mg/mL. Mélanger la solution diluée en la renversant délicatement.
- Ne pas congeler la solution pour perfusion.
- Le produit ne contient pas d'agent de conservation. Le produit reconstitué ou dilué doit être utilisé immédiatement. Si elles ne sont pas utilisées immédiatement, les solutions reconstituées ou diluées de KEYTRUDA™ peuvent être conservées à température ambiante pendant un temps cumulatif allant jusqu'à 6 heures. Les solutions reconstituées et diluées de KEYTRUDA™ peuvent également être conservées au réfrigérateur à une température entre 2 °C et 8 °C; cependant, le temps écoulé à partir de la reconstitution de KEYTRUDA™ jusqu'à la fin de la perfusion ne doit pas dépasser 24 heures. S'ils sont réfrigérés, laisser les flacons et les sacs pour perfusion intraveineuse atteindre la température ambiante avant de les utiliser.
- Administrer la solution pour perfusion par voie intraveineuse pendant 30 minutes à l'aide d'un filtre intégré ou ajouté, stérile, apyrogène, à faible liaison protéique et à pores de 0,2 à 5 µm.
- Ne pas administrer de façon concomitante d'autres médicaments par la même tubulure.
- Jeter toute portion inutilisée qui reste dans le flacon.

SURDOSAGE

On ne dispose d'aucune donnée sur le surdosage avec KEYTRUDA™. La dose maximale tolérée de KEYTRUDA™ n'a pas été déterminée. Dans les études cliniques, le profil d'innocuité observé chez les patients traités avec une dose allant jusqu'à 10 mg/kg était semblable à celui observé chez ceux recevant 2 mg/kg.

En cas de surdosage, il faut surveiller étroitement les patients pour déceler les signes et les symptômes d'effets indésirables et entreprendre le traitement symptomatique approprié.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

AC-C MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le récepteur PD-1 est un point de contrôle immunitaire qui limite l'activité des lymphocytes T dans les tissus périphériques. La voie PD-1 est un point de contrôle immunitaire qui peut être utilisée par les cellules tumorales pour inhiber la surveillance immunologique des lymphocytes T activés. KEYTRUDA™ est un anticorps doté d'une forte affinité pour le récepteur PD-1, qui inhibe deux ligands bloqueurs de la voie PD-1, le PD-L1 et le PD-L2, sur les cellules tumorales ou présentatrices de l'antigène. En inhibant la liaison du récepteur PD-1 à ses ligands, KEYTRUDA™ réactive les lymphocytes T cytotoxiques spécifiques à la tumeur dans le microenvironnement tumoral ce qui, par conséquent, réactive l'immunité anti-tumorale.

Pharmacodynamie
Chez les patients atteints d'un mélanome à un stade avancé ayant reçu KEYTRUDA™ à raison de 2 mg/kg toutes les 3 semaines, 10 mg/kg toutes les 2 semaines ou 10 mg/kg toutes les 3 semaines, on a constaté une augmentation dans le sang périphérique du pourcentage de lymphocytes T CD4+ et CD8+ activés (c.-à-d. des lymphocytes T HLA-DR+) après le traitement à toutes les doses et à tous les schémas posologiques sans augmentation du nombre de lymphocytes T circulants.

Pharmacocinétique
La pharmacocinétique du pembrolizumab a été étudiée chez 479 patients (dont 416 étaient atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique; 62 présentaient d'autres types de tumeurs solides; 1 pour lequel il manquait de l'information) ayant reçu des doses variant de 1 à 10 mg/kg toutes les 2 ou 3 semaines.

Absorption : Puisque KEYTRUDA™ est administré par voie intraveineuse, il est immédiatement et entièrement biodisponible.

Distribution : Étant donné que la distribution extravasculaire du pembrolizumab est limitée, son volume de distribution à l'état d'équilibre est faible (environ 7,7 L; coefficient de variation [CV] : 14 %). Comme on peut s'y attendre d'un anticorps, le pembrolizumab ne se lie pas aux protéines plasmatiques de manière précise.

Métabolisme : Le pembrolizumab est catabolisé par des voies non spécifiques; son métabolisme ne contribue pas à sa clairance.

Excrétion : La clairance générale du pembrolizumab est d'environ 0,2 L/jour (CV : 28 %) et sa demi-vie terminale (t½) est d'environ 26 jours (CV : 24 %).

L'exposition au pembrolizumab, exprimée par la concentration maximale (Cmax) ou l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration plasmatique en fonction du temps, a augmenté proportionnellement à la dose administrée, dans l'intervalle des doses utilisées pour l'évaluation de l'efficacité. Après l'administration de doses répétées, la clairance du pembrolizumab était indépendante du temps et l'indice d'accumulation générale était d'environ 2,1 lorsque le médicament était administré toutes les 3 semaines. Les concentrations à l'état d'équilibre du pembrolizumab ont été atteintes en 18 semaines; la concentration minimale (Cmin) à l'état d'équilibre était de 23 mcg/mL lors d'un schéma posologique de 2 mg/kg toutes les 3 semaines.

Tableau 5 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques

Paramètres	Moyenne*	CV (%)†
Demi-vie (jours)	26	24
Vd à l'état d'équilibre (L)‡	7,7	14
Clairance (L/jour)	0,2	28
Temps nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre (semaines)	18	S.O.

* Les valeurs moyennes sont basées sur un modèle pharmacocinétique de population.
† Coefficient de variation en %
‡ Volume de distribution à l'état d'équilibre

Populations et situations particulières
Les effets de diverses covariables sur la pharmacocinétique du pembrolizumab ont été évalués dans le cadre d'analyses pharmacocinétiques de populations, à l'aide d'un modèle à deux compartiments avec clairance linéaire à partir du compartiment central. La clairance du pembrolizumab a augmenté simultanément au gain de poids corporel; les différences d'exposition qui en résultent sont traitées de façon adéquate à l'aide d'une administration fondée sur une posologie en mg/kg. Les facteurs suivants n'ont eu aucun effet clinique important sur la clairance du pembrolizumab : l'âge (de 18 à 94 ans), le sexe, une insuffisance rénale légère ou modérée, une insuffisance hépatique légère et la charge tumorale. L'effet de la race n'a pu être évalué en raison du peu de données disponibles concernant les sujets d'origine autre que caucasienne.

Insuffisance hépatique : L'effet de l'insuffisance hépatique sur la clairance du pembrolizumab a été évalué dans le cadre d'analyses pharmacocinétiques de populations chez des patients atteints d'insuffisance hépatique légère (taux de bilirubine totale [BT] de 1,0 à 1,5 fois supérieur à la LSN ou taux d'ASAT > à la LSN selon les critères de dysfonctionnement hépatique du National Cancer Institute; n = 59) par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale (taux de BT et d'ASAT ≤ à la LSN; n = 410). En ce qui a trait à la clairance du pembrolizumab, aucune différence significative du point de vue clinique n'a été observée entre les patients atteints d'insuffisance hépatique légère et ceux ayant une fonction hépatique normale. KEYTRUDA™ n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (taux de BT > 1,5 à 3 fois la LSN et tout taux d'ASAT) ou grave (taux de BT > 3 fois la LSN et tout taux d'ASAT) [voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION].

Insuffisance rénale : L'effet de l'insuffisance rénale sur la clairance du pembrolizumab a été évalué lors d'analyses pharmacocinétiques de populations chez des patients atteints d'insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 90 et ≥ 60 mL/min/1,73 m^2; n = 210) ou modérée (DFGe < 60 et ≥ 30 mL/min/1,73 m^2; n = 43) par rapport à des patients ayant une fonction rénale normale (DFGe ≥ 90 mL/min/1,73 m^2; n = 221). En ce qui a trait à la clairance du pembrolizumab, aucune différence significative du point de vue clinique n'a été observée entre les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée et ceux ayant une fonction rénale normale. KEYTRUDA™ n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (DFGe < 30 et ≥ 15 mL/min/1,73 m^2) [voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION].

STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

Conserver KEYTRUDA™ au réfrigérateur à une température entre 2 °C et 8 °C.

Pour les conditions d'entreposage après la reconstitution ou la dilution du médicament, voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Jeter tout médicament non utilisé ou tout déchet conformément aux règlements locaux.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

KEYTRUDA™ est offert en flacon à dose unique renfermant 50 mg de pembrolizumab, sous forme de poudre lyophilisée blanche ou blanc cassé, et les ingrédients inactifs suivants : L-histidine, polysorbate 80 et sucrose.

KEYTRUDA™ est offert dans une boîte contenant un flacon à dose unique de 50 mg.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

KEYTRUDA™, indiqué pour le traitement de patients atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique avec évolution de la maladie à la suite d'un traitement avec l'ipilimumab et, en présence d'une mutation V600 du gène BRAF, à la suite d'un traitement avec un inhibiteur du gène BRAF ou de la protéine MEK, conformément à l'indication proposée, bénéficie d'une autorisation de commercialisation avec conditions, en attendant les résultats d'études permettant d'attester son bénéfice clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : pembrolizumab

Structure : le pembrolizumab est un sous-type d'anticorps monoclonal IgG4 et contient 32 résidus cystéine. Une molécule d'anticorps correctement enroulée comporte quatre ponts disulfures, qui sont des liaisons interchaînes, ainsi que 12 liaisons intrachaînes.

Poids moléculaire : le poids moléculaire observé de la forme la plus abondante de l'anticorps intact est de 149 kDa.

Propriétés physicochimiques : le pembrolizumab est une solution aqueuse conservée au congélateur à une température de -40 °C, à une concentration de 22,5–27,5 mg/mL, dans un tampon d'histidine à une concentration de 10 mM (pH 5,2–5,8), renfermant du sucrose à 7 % et du polysorbate 80 à 0,02 %.

La solution de pembrolizumab est une substance médicamenteuse incolore ou légèrement jaune. La solution est limpide ou opalescente. Elle est pratiquement exempte de particules étrangères et peut contenir des particules protéiques.

Le pH de la substance médicamenteuse pembrolizumab est de 5,2–5,8.

Le coefficient d'extinction théorique du pembrolizumab à 280 nm est de 1,42 $L \cdot g^{-1} \cdot cm^{-1}$.

Le point isoélectrique du pembrolizumab est de 6,8–6,9, tel que déterminé par la focalisation isoélectrique capillaire.

AC-C ÉTUDES CLINIQUES

Données démographiques et protocole de l'étude

L'efficacité de KEYTRUDA™ pour cette indication a été évaluée dans le cadre d'une étude (KEYNOTE-001, partie B2) de phase 1, multicentrique, ouverte, non contrôlée et portant sur une comparaison des doses. Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants : être atteint d'un mélanome de stade avancé ne se prêtant pas à un traitement local à visée curative, être atteint d'une maladie réfractaire à l'ipilimumab et dont l'évolution a été confirmée après au moins deux doses d'ipilimumab et dans un délai d'au plus six mois après la dernière dose d'ipilimumab, être atteint d'une maladie ayant évolué au cours du traitement le plus récent, être atteint d'une maladie mesurable, et si porteur d'une mutation V600 du gène BRAF, avoir été traité avec un inhibiteur du gène BRAF ou de la protéine MEK. Les critères d'exclusion étaient les suivants : être atteint d'une maladie auto-immune; être atteint d'une maladie nécessitant un traitement immunosuppresseur; avoir des antécédents d'effets indésirables à médiation immunitaire sévères causés par l'ipilimumab, définis comme tout effet toxique de grade 4 nécessitant un traitement avec un corticostéroïde ou tout effet toxique de grade 3 nécessitant un traitement avec un corticostéroïde (dose supérieure à 10 mg de prednisone par jour ou une dose équivalente) pendant plus de 12 semaines. Les patients ont été répartis au hasard pour recevoir KEYTRUDA™ à raison de 2 mg/kg (n = 89) ou 10 mg/kg (n = 84) toutes les 3 semaines jusqu'à une toxicité intolérable ou une évolution de la maladie qui était symptomatique, progressait rapidement, nécessitait une intervention urgente, était accompagnée d'une baisse de l'indice fonctionnel ou était confirmée à 4 à 6 semaines par des examens d'imagerie répétés. Le statut de la tumeur était évalué toutes les 12 semaines.

L'âge médian des 173 patients inclus dans l'étude était de 61 ans (36 % des patients étaient âgés de 65 ans et plus); 60 % étaient des hommes; 97 % étaient de race blanche; 66 % et 34 % présentaient un indice fonctionnel de l'ECOG de 0 et 1, respectivement. Les caractéristiques de la maladie étaient les suivantes : mutation V600 du gène BRAF (17 %), taux élevé de lactate déshydrogénase (39 %), stade M1c (82 %), métastases cérébrales (9 %) et au moins deux traitements antérieurs d'une maladie à un stade avancé ou métastatique (73 %).

Le paramètre d'efficacité principal était le taux de réponse globale (TRG) évalué par un comité d'examen indépendant (y compris des évaluations radiologiques et oncologiques indépendantes), utilisant les réponses confirmées et les critères d'évaluation RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1). Le paramètre d'efficacité secondaire était la durée de la réponse. Le TRG était de 24 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 15 à 34) dans le groupe traité à la dose de 2 mg/kg, consistant en 1 réponse complète et 20 réponses partielles. Parmi les 21 patients présentant une réponse objective, 3 (14 %) ont montré des signes d'évolution de la maladie 2,8, 2,9 et 8,2 mois après la réponse initiale. Soixante et un pour cent des 89 patients ont interrompu le traitement, dont 5 (6 %) en raison d'effets indésirables et 34 (38 %) en raison de l'évolution de la maladie. Sur les 89 patients, 8 n'étaient pas atteints d'une maladie mesurable par un comité d'examen indépendant. Le TRG des 81 patients atteints d'une maladie mesurable, soit 26 % (IC à 95 % : 17 à 37), consistait en une réponse complète et 20 réponses partielles. Des réponses objectives ont été obtenues chez les patients ayant ou non une mutation du gène BRAF. De plus, des réponses atypiques (c.-à-d. une régression de la tumeur à la suite d'une évolution initiale selon les critères RECIST) ont été obtenues avec KEYTRUDA™. Le tableau 6 résume les principaux paramètres d'efficacité chez les patients ayant déjà été traités avec l'ipilimumab et qui recevaient la dose recommandée de KEYTRUDA™.

Tableau 6 – Réponse au traitement avec KEYTRUDA™ à raison de 2 mg/kg toutes les 3 semaines chez les patients atteints d'un mélanome métastatique ou non résécable

Paramètre	KEYTRUDA™ 2 mg/kg toutes les 3 semaines chez les patients ayant déjà été traités avec l'ipilimumab
Taux de meilleure réponse globale*	**n = 89**
TRG en % (IC à 95 %)	24 % (15 à 34)
Réponse complète	1
Réponse partielle	20
Durée de la réponse*	**n = 21**
Durée médiane en semaines (intervalle)	Non atteinte (6+, 37+)
Pourcentage de patients présentant une réponse soutenue	86 %

* Basé sur les patients dont la réponse a été confirmée par un comité d'examen indépendant

Immunogénicité

Dans les études cliniques, un patient évaluable (0,8 %) sur 130 a obtenu un résultat positif pour les anticorps se liant au pembrolizumab, au cours du traitement avec KEYTRUDA™. Dans ce cas unique, les anticorps ont neutralisé le pembrolizumab sans provoquer de séquelles cliniques apparentes.

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque d'immunogénicité avec KEYTRUDA™. Étant donné que les concentrations minimales de pembrolizumab affectent les résultats des dosages par électrochimioluminescence (ECL), une sous-analyse a été menée auprès de patients dont la concentration de pembrolizumab se situait sous le seuil de tolérance du médicament lors du dosage des anticorps anti-médicament. Dans cette analyse, aucun des 97 patients ayant reçu 2 mg/kg toutes les 3 semaines n'a obtenu de résultat positif pour des anticorps anti-pembrolizumab apparaissant au cours du traitement.

La détection d'anticorps dépend grandement de la sensibilité et de la spécificité des méthodes de dosage. De plus, la fréquence observée de résultats positifs aux épreuves de détection des anticorps (y compris les anticorps neutralisants) lors d'un dosage peut dépendre de plusieurs facteurs, notamment la méthodologie utilisée, la façon de manipuler les échantillons, le moment du prélèvement des échantillons, la prise concomitante d'autres médicaments et la maladie sous-jacente. C'est pourquoi la comparaison des taux d'apparition d'anticorps dirigés contre KEYTRUDA™ avec ceux d'anticorps dirigés contre d'autres produits pourrait s'avérer trompeuse.

TOXICOLOGIE

Toxicité à doses répétées

Des études de toxicité à doses répétées ont été menées chez des singes. Dans une étude d'un mois, des singes ont reçu une dose de 0, 6, 40 ou 200 mg/kg de pembrolizumab par voie intraveineuse, administrée une fois par semaine jusqu'à concurrence de 5 doses, suivies d'une période de récupération de 4 mois. Dans l'étude de 6 mois, des singes ont reçu des doses de 0, 6, 40 ou 200 mg/kg de pembrolizumab par voie intraveineuse, administrées deux fois par semaine jusqu'à concurrence de 12 doses, suivies d'une période de récupération de 4 mois. Dans les deux études, toutes les doses administrées dépassaient la dose recommandée chez l'humain et ont entraîné des expositions et des concentrations sériques maximales supérieures à celles observées chez des humains traités avec la dose recommandée.
Le pembrolizumab n'a été associé à aucun effet nocif lié à la substance étudiée à des doses atteignant jusqu'à 200 mg/kg, administrées une fois par semaine pendant 1 mois

(DSENO [dose sans effet nocif observé] > 200 mg/kg) ou à des doses atteignant jusqu'à 200 mg/kg administrées deux fois par semaine pendant 6 mois (DSENO > 200 mg/kg).

Dans le cadre d'une étude préliminaire, 4 chimpanzés atteints d'une infection chronique d'origine naturelle par le virus de l'hépatite B (VHB) ont reçu des doses croissantes de pembrolizumab par voie intraveineuse pendant 5 semaines. Les chimpanzés ont reçu des doses de pembrolizumab par voie intraveineuse de 1, 2, 5, 10 et 10 mg/kg aux jours 0, 7, 14, 21 et 28, respectivement. Deux (2) des quatre chimpanzés infectés par le VHB ont présenté une augmentation marquée des taux sériques d'ALAT, d'ASAT et de gamma-glutamyl-transférase (GGT) au jour 21, qui a persisté pendant au moins 1 mois après l'interruption du traitement avec le pembrolizumab.

Reproduction
Aucune étude sur la reproduction animale n'a été menée avec KEYTRUDA™. La fonction centrale de la voie anti-PD-1/PD-L1 est de préserver la grossesse par le maintien de la tolérance immunitaire envers le fœtus. Il a été démontré que l'inhibition de la voie de signalisation PD-L1 dans des modèles murins de grossesse perturbait la tolérance envers le fœtus et entraînait une augmentation des pertes fœtales. Ces résultats indiquent que l'administration de KEYTRUDA™ pendant la grossesse risque d'avoir des répercussions sur le fœtus, y compris une augmentation des taux d'avortement ou de mortinatalité.

Développement
Aucune étude relative aux effets toxiques potentiels de KEYTRUDA™ sur le développement n'a été effectuée. Des études à doses répétées, l'une de 1 mois et l'autre de 6 mois, n'ont révélé aucun effet notable sur les organes reproducteurs des macaques de Buffon mâles et femelles; toutefois, une majorité des animaux de cette étude n'avait pas atteint la maturité sexuelle.

Études spéciales de toxicité
Un déficit de la PD-1 a été associé à une intensification des réponses inflammatoires, à une aggravation des infections et à une survie réduite dans certains modèles animaux. Comparativement aux souris de type sauvage, les souris knock-out PD-1 infectées par *M. tuberculosis* ont présenté une intensification des réponses inflammatoires, une prolifération bactérienne accrue et une diminution de la survie. Une diminution de la survie a également été observée chez des souris knock-out PD-1 infectées par le virus de la chorioméningite lymphocytaire (VCML).

Carcinogenèse
Aucune étude à long terme n'a été effectuée chez les animaux en vue d'évaluer le pouvoir carcinogène du pembrolizumab.

Mutagenèse
La génotoxicité potentielle du pembrolizumab n'a pas été évaluée.

Tableau 7 – Sommaire des études toxicologiques

Type d'étude	Durée et schéma posologique du traitement	Espèce/ Épreuve	Sexe et nombre par groupe	Doses[a]	Observations et conclusions
Études pharmacocinétiques					
Étude pharmacocinétique non conforme aux BPL IV	Dose unique	Singes/ macaques de Buffon	3 femelles/ groupe	0,3, 3 et 30 mg/kg	Le déclin de la concentration sérique a suivi une cinétique multiphasique. Les valeurs d'exposition observées étaient légèrement supérieures plutôt que proportionnelles à la dose dans l'intervalle posologique de 0,3 à 3,0 mg/kg, et à peu près linéaires dans l'intervalle posologique de 3,0 à 30 mg/kg. Des anticorps anti-médicament (AAM) ont été détectés chez la plupart des animaux traités. La clairance et la demi-vie terminale semblaient être fonction de la dose dans l'intervalle posologique étudié, la clairance variant de 3,7 à 5,7 mL/jour/kg, et la demi-vie terminale, de 4 à 10 jours.
Toxicité générale					
Toxicité à doses répétées IV	Traitement d'un mois, à raison d'une dose par semaine (total de 5 doses), suivi d'une période de récupération de 4 mois	Singes/ macaques de Buffon	4/sexe/groupe (période de traitement); 2/sexe/groupe (période de récupération)	0, 6, 40 et 200 mg/kg	Aucune mortalité liée à la substance étudiée n'a été observée. Les changements liés à la substance étudiée se limitaient à une fréquence accrue des cas de tuméfaction inguinale et à une augmentation du poids de la rate (au terme de la période de traitement) chez les mâles exposés à la dose de 200 mg/kg. Ces deux changements n'ont pas été considérés comme des effets nocifs, et aucun changement histopathologique n'a été observé.

Type d'étude	Durée et schéma posologique du traitement	Espèce/ Épreuve	Sexe et nombre par groupe	Doses[a]	Observations et conclusions
					À l'autopsie (réalisée après la période de récupération), le poids de la rate des animaux était normal. Une DSENO > 200 mg/kg a été établie, étant donné qu'aucun effet indésirable lié à la substance étudiée n'avait été observé.
Toxicité à doses répétées IV	Traitement de 6 mois, à raison d'une dose aux deux semaines (total de 12 doses), suivi d'une période de récupération de 4 mois	Singes/ macaques de Buffon	3/sexe/groupe (période de traitement); 2/sexe/groupe (période de récupération)	0, 6, 40 et 200 mg/kg	Les évaluations électrocardio-graphique et ophtalmique effectuées avant le décès, l'examen des sites d'injection ainsi que les autopsies préliminaires et finales n'ont révélé aucun effet lié à la substance étudiée. La DSENO a été établie à > 200 mg/kg.
Autres études					
Réactivité croisée tissulaire *in vitro*	S. O.	Cryosections de tissus humains normaux	n = 3 donneurs/tissu (~ 32 tissus/ donneur)	1 et 10 mcg/mL de MK-3475 prémélangé à un anticorps secondaire biotinylé	Une coloration positive des membranes de leucocytes mononucléaires a été interprétée comme la résultante d'une liaison avec la cible cellulaire, compatible avec la biologie et l'expression connues du récepteur 1 de mort cellulaire programmée (PD-1). Une réaction croisée hors cible a été observée (par coloration positive) dans le cytoplasme de différents types de cellules/tissus, et dans le stroma (matrice extracellulaire du tissu conjonctif) de nombreux tissus. Ces observations hors cible ont été interprétées comme étant des pseudo-liaisons inhérentes aux conditions

Type d'étude	Durée et schéma posologique du traitement	Espèce/ Épreuve	Sexe et nombre par groupe	Doses[a]	Observations et conclusions
					expérimentales des études de réactivité croisée tissulaire *in vitro* et sans signification toxicologique *in vivo*.
Réactivité croisée tissulaire *in vitro*	S. O.	Cryosections de tissus normaux de singes de Buffon	n = 3 donneurs/ tissu (~ 32 tissus/ donneur)	1 et 10 mcg/mL de MK-3475 prémélangé à un anticorps secondaire biotinylé	Une coloration positive des membranes de leucocytes mononucléaires a été interprétée comme la résultante d'une liaison avec la cible cellulaire, compatible avec la biologie et l'expression connues du récepteur 1 de mort cellulaire programmée (PD-1). Une réaction croisée hors cible a été observée (par coloration positive) dans le cytoplasme de différents types de cellules/tissus, dans le matériel extracellulaire de la neurohypophyse et dans le stroma (matrice extracellulaire du tissu conjonctif) de nombreux tissus. Ces observations hors cible ont été interprétées comme étant des pseudo-liaisons inhérentes aux conditions expérimentales des études de réactivité tissulaire croisée *in vitro* sans signification toxicologique *in vivo*.
Études de la libération des cytokines *In vitro*	[b, c, d, e] Mise en culture pendant 4 jours pour la libération des cytokines après stimulation par l'entérotoxine B staphylococcique (SEB)	[b, f] Donneurs humains normaux [c] Humains atteints d'un mélanome métastatique à un stade avancé	[b] n = 3 [c] n = 8 [d] n = 8 [e] n = 6 [f] n = 7	[b, c, d, e] 25, 2,5, 0,25, 0,025, 0,0025 et 0,00025 mcg/mL [b] 25 mcg/mL	[b, c, d] Le MK-3475 a augmenté de l'ordre d'environ 2 à 4 fois la production d'interleukine 2 (IL-2) provoquée par la SEB; il a augmenté modestement la production du TNF-α, de l'IFNγ, de l'IL-6 et

Type d'étude	Durée et schéma posologique du traitement	Espèce/ Épreuve	Sexe et nombre par groupe	Doses[a]	Observations et conclusions
	[f] Mise en culture pendant 48 heures pour la libération des cytokines; dosage sur film sec	[d] Humains atteints d'un cancer de la prostate [e] Singes de Buffon		[f] 25, 2,5, 0,25, 0,025, 0,0025 et 0,00025 mcg/ mL, pour le dosage sur film sec	de l'IL-17 (par moins de 2 fois). En l'absence d'une stimulation par la SEB, le MK-3475 n'a pas entraîné la production de cytokines. [e] Le MK-3475 accroît la production d'IL-2 provoquée par la SEB. [f] Le MK-3475 n'a pas stimulé la libération de cytokines. Les anticorps anti-CD28 superagonistes ont provoqué une forte libération de cytokines.
Autres études					
Rappel des lymphocytes T pour l'anatoxine tétanique	[g] 7 jours	Donneurs humains récemment revaccinés avec l'anatoxine tétanique	n = 2	25, 2,5, 0,25, 0,025, 0,0025 et 0,00025 mcg/ mL	Le MK-3475 a stimulé, de façon proportionnelle à la dose, la production d'IFNγ provoquée par l'anatoxine tétanique.
Infection par le VHB	Étude avec augmentation de la dose; 5 doses croissantes, à raison d'une dose par semaine; période de récupération d'un mois (après la dernière dose)	Chimpanzés infectés par le VHB	n = 4	Toutes les doses ont été administrées par voie intraveineuse. Première dose = 1 mg/kg, deuxième dose = 2 mg/kg, troisième dose = 5 mg/kg, quatrième et cinquième doses = 10 mg/kg	Aucune modification de la charge virale n'a été constatée. Une élévation marquée des concentrations en ALAT/ASAT/GGT a été observée chez 2 animaux après la cinquième dose (10 mg/kg); les taux d'ALAT, d'ASAT et de GGT sont demeurés élevés durant au moins 1 mois.

[a] La DSENO (dose sans effet nocif observé) est soulignée pour les études de toxicité à doses répétées.

[b, c, d, e] Le MK-3475, ou un anticorps IgG4 humain contrôle, a été préalablement incubé avec du sang total hépariné pendant 30 à 60 minutes, puis mis en culture pendant 4 jours, après stimulation avec 0,1 mcg/mL d'entérotoxine B staphylococcique (SEB). Les concentrations de cytokines ont été évaluées par immunodosage.

[f] Le MK-3475, ou un anticorps anti-CD28 humain superagoniste, a été immobilisé par séchage à l'air directement sur des plaques de microtitration. Des cellules mononuclées humaines du sang périphérique (CMSP) ont été cultivées dans des puits pendant 48 heures; les concentrations de cytokines ont été évaluées par immunodosage.

[g] Les CMSP de donneurs récemment revaccinés avec l'anatoxine tétanique ont été stimulées *in vitro* pendant 7 jours avec 1 mcg/mL d'anatoxine tétanique, en présence ou en l'absence de MK-3475 ou d'un anticorps de contrôle isotype de l'IgG4 humain. Les concentrations de cytokines ont été évaluées par immunodosage.

IL-2 = interleukine 2; TNF-α = facteur de nécrose tumorale alpha; IFNγ = gamma interféron;
IL-6 = interleukine 6; IL-17 = interleukine 17

RÉFÉRENCES

1. Wafula PO, Teles A, Schumacher A, Pohl K, Yagita H, Volk H-D, et al. PD-1 but not CTLA-4 blockage abrogates the protective effect of regulatory T cells in a pregnancy murine model. Am J Reprod Immunol 2009;62:283-92.

2. Guleria I, Khosroshahi A, Ansari MJ, Habicht A, Azuma M, Yagita H, et al. A critical role for the programmed death ligand 1 in fetomaternal tolerance. J Exp Med 2005;202(2):231-7.

3. Hamid O, Robert C, Daud A, et al.: Safety and tumour responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. N Engl J Med 2013;369:134-44.

4. Frebel H, Nindl V, Schuepbach RA, Braunschweiler T, Richter K, Vogel J, et al. Programmed death 1 protects from fatal circulatory failure during systemic virus infection of mice. J Exp Med 2012;209(12):2485-99.

5. Lázár-Molnár E, Chen B, Sweeney KA, Wang EJ, Liu W, Lin J, et al. Programmed death-1 (PD-1) deficient mice are extraordinarily sensitive to tuberculosis. Proc Natl Acad Sci U S A 2010;107(30):13402-7.

6. Robert C, Ribas A, Wolchok JD, Hodi FS, Hamid O, Kefford R, et al., Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomized dose-comparison cohort of a phase 1 trial. Lancet 2014;384:1109-17.

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

KEYTRUDA™, indiqué pour le traitement de patients atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique avec évolution de la maladie à la suite d'un traitement avec l'ipilimumab et, en présence d'une mutation V600 du gène BRAF, à la suite d'un traitement avec un inhibiteur du gène BRAF ou de la protéine MEK, conformément à l'indication proposée, bénéficie d'une autorisation de commercialisation avec conditions, en attendant les résultats d'études permettant d'attester son bénéfice clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation.

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un AC-C est une autorisation de commercialisation décernée à un produit sur la base de données cliniques **prometteuses**, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits approuvés conformément à la politique sur les AC-C de Santé Canada sont indiqués pour le traitement, la prévention ou le diagnostic d'une maladie grave, fatale ou lourdement invalidante. Ils ont démontré un bienfait prometteur, sont de grande qualité et affichent un profil d'innocuité acceptable, sur la base de l'évaluation des risques et des bienfaits correspondants. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ils ont donné la preuve qu'ils affichaient un profil de risques et de bienfaits sensiblement amélioré par rapport à celui des médicaments existants. Santé Canada a donc décidé de mettre ce produit à la disposition des patients, à la condition que les fabricants entreprennent des études cliniques supplémentaires pour vérifier les bienfaits escomptés, dans les délais convenus.

KEYTRUDA™

pembrolizumab

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre KEYTRUDA™ et lors de chaque perfusion. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements au sujet de KEYTRUDA™. Parlez de votre état de santé et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de KEYTRUDA™.

Les raisons d'utiliser KEYTRUDA™ (ké-tru-da)

KEYTRUDA™ est un médicament d'ordonnance utilisé pour traiter un type de cancer de la peau appelé « mélanome ».

KEYTRUDA™ peut être utilisé lorsque le mélanome :

- s'est propagé ou ne peut être retiré par chirurgie (mélanome à un stade avancé), et
- après que vous avez été traité avec un médicament appelé « ipilimumab » qui n'a pas été efficace ou n'est plus efficace, et

- si la tumeur présente un gène « BRAF » anormal, et que vous avez également été traité avec un autre médicament appelé « inhibiteur du gène BRAF ou de la protéine MEK » qui n'a pas été efficace ou n'est plus efficace.

On ne sait pas si KEYTRUDA™ est sûr et efficace chez les enfants de moins de 18 ans.

Les personnes sont traitées avec KEYTRUDA™ lorsque leur cancer de la peau s'est propagé ou ne peut être retiré par chirurgie.

Comment KEYTRUDA™ agit-il?
KEYTRUDA™ agit en aidant le système immunitaire à lutter contre le cancer.

Quels sont les ingrédients de KEYTRUDA™?
La substance active est le pembrolizumab.
Les autres ingrédients sont les suivants : L-histidine, polysorbate 80 et sucrose.

KEYTRUDA™ est offert sous forme de :
Poudre pour solution injectable, 50 mg par flacon.

Vous ne devez pas utiliser KEYTRUDA™ si :
- vous êtes allergique au pembrolizumab ou à tout autre ingrédient de KEYTRUDA™.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre KEYTRUDA™ afin d'éviter les effets secondaires et d'assurer l'emploi approprié du médicament. Signalez tout problème de santé que vous pourriez avoir à votre professionnel de la santé, notamment :
- si vous êtes atteint d'une maladie du système immunitaire, comme la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse ou le lupus;
- si vous avez subi une greffe d'organe (comme une greffe de rein);
- si vous présentez une pneumonie ou une inflammation des poumons (appelée « pneumonite »);
- si vous souffrez d'une maladie du foie;
- si vous prenez d'autres médicaments qui peuvent affaiblir votre système immunitaire. Les corticostéroïdes, comme la prednisone, en sont un exemple.

Grossesse
- Si vous êtes enceinte, si vous pensez l'être ou prévoyez le devenir, dites-le à votre médecin.
- KEYTRUDA™ peut être très nocif pour l'enfant à naître ou causer le décès du fœtus.
- Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée du traitement avec KEYTRUDA™ et pendant une période d'au moins quatre mois après la dernière dose de KEYTRUDA™.

Allaitement
- Si vous allaitez, dites-le à votre médecin.
- Vous ne devez pas allaiter lors du traitement avec KEYTRUDA™.

Informez votre professionnel de la santé au sujet de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments délivrés sur ordonnance et en vente libre, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.

Comment KEYTRUDA™ est-il administré?

- Votre médecin vous administrera KEYTRUDA™ directement dans une veine (perfusion intraveineuse) pendant environ 30 minutes.
- La plupart des personnes reçoivent KEYTRUDA™ toutes les 3 semaines.
- Votre médecin décidera du nombre de traitements dont vous aurez besoin.

Dose habituelle

La dose recommandée est de 2 mg de pembrolizumab par kilogramme de poids corporel.

Si vous manquez un rendez-vous pour recevoir KEYTRUDA™

- Appelez sans tarder votre médecin pour fixer un autre rendez-vous.
- Il est très important que vous receviez toutes les doses de ce médicament.

Quels sont les effets secondaires possibles du traitement avec KEYTRUDA™?

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si vous présentez un effet secondaire qui n'est pas énuméré dans le présent dépliant, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires suivants ont été signalés dans le cadre d'études cliniques :

Très fréquents (peuvent survenir chez plus d'une personne sur 10)

- diarrhée, nausées
- démangeaisons, éruption cutanée
- douleur aux articulations
- sensation de fatigue
- diminution de l'appétit
- toux

Fréquents (peuvent survenir chez jusqu'à deux personnes sur 100)

- symptômes rappelant ceux de la grippe
- hypophyse hypoactive, thyroïde hypoactive, thyroïde hyperactive
- étourdissements ou sensation de rotation, bouche sèche, maux de tête, diminution du sens du toucher, somnolence, faiblesse, engourdissement ou picotement au niveau des mains ou des pieds
- tendance plus élevée que la normale aux saignements et aux ecchymoses (bleus)
- yeux secs, troubles de la vue
- essoufflement, inflammation des poumons, respiration sifflante
- maux d'estomac, constipation, brûlures d'estomac, nausées, vomissements
- sécheresse de la peau, rougeur de la peau, sueurs nocturnes, décoloration de la peau, éruption cutanée caractérisée par l'apparition de plaques rouges surélevées, décoloration de la peau par plaques
- douleur au dos, enflure des articulations, spasmes musculaires, faiblesse musculaire, douleur musculaire, douleur aux bras ou aux jambes
- fatigue ou faiblesse inhabituelle, douleur à la poitrine, frissons, enflure du visage, des jambes ou des bras, douleur, fièvre, douleur tumorale
- changements des résultats d'analyses :
    - diminution du nombre de globules rouges
    - taux anormaux d'enzymes hépatiques dans le sang
    - taux anormaux d'hormones thyroïdiennes dans le sang
    - perte de poids

Effets secondaires graves et mesures à prendre		
Symptômes/effets	Communiquez avec votre professionnel de la santé	
	Cas sévères seulement	Tous les cas
FRÉQUENTS inflammation des poumons (pneumonite) qui peut causer un essoufflement, une douleur thoracique ou une toux		√
inflammation des intestins (colite) qui peut causer une diarrhée ou des selles plus fréquentes que d'habitude, des selles noires poisseuses ou des selles avec du sang ou du mucus, des maux d'estomac intenses ou une sensibilité dans la région de l'estomac		√
inflammation du foie (hépatite) qui peut causer des nausées ou des vomissements, une diminution de l'appétit, une douleur au côté droit de l'estomac, un jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, des urines foncées, une tendance plus élevée que la normale aux saignements et aux ecchymoses		√
inflammation de l'hypophyse ou de la thyroïde (hypophysite, hypopituitarisme, y compris une insuffisance surrénalienne secondaire; hyperthyroïdie, hypothyroïdie) qui peut causer l'accélération des battements cardiaques, une perte de poids, une augmentation de la transpiration, un gain de poids, une perte de cheveux, une sensation de froid, de la constipation, une voix qui devient plus grave, des douleurs musculaires, des étourdissements ou un évanouissement, des maux de tête qui ne disparaissent pas ou qui sont inhabituels		√
RARES inflammation des reins (néphrite) qui change la quantité ou la couleur des urines		√
troubles liés au sucre dans le sang (diabète de type 1) qui peuvent causer une sensation de faim ou de soif, un besoin d'uriner plus souvent ou une perte de poids		√
troubles touchant d'autres organes, comme la peau, les muscles ou les yeux, qui peuvent causer une éruption cutanée, une douleur ou une faiblesse musculaires, ou des troubles de la vue		√
troubles touchant le pancréas et pouvant causer une douleur abdominale, des nausées et des vomissements		√

Si vous présentez un symptôme incommodant ou un effet secondaire qui n'est pas énuméré dans cette liste ou devient assez grave pour nuire à vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets secondaires
Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :
- Faire une déclaration en ligne au MedEffet;
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
  - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
  - Adresse postale : Programme Canada Vigilance
    Santé Canada
    Indice de l'adresse : 0701E
    Ottawa (ON) K1A 0K9

  Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au MedEffet.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Vous pouvez également signaler tout effet secondaire soupçonné lié à l'utilisation de produits de santé à Merck Canada Inc. par l'un des deux moyens suivants :
par téléphone (numéro sans frais) : 1-800-567-2594
en remplissant le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le transmettant :

- par télécopieur (numéro sans frais) : 1-877-428-8675, ou
- par courrier : Merck Canada Inc.
  Service d'information médicale
  16750, route Transcanadienne
  Kirkland (QC) H9H 4M7

Entreposage
Il est peu probable que vous ayez à conserver vous-même KEYTRUDA™. Le médicament sera conservé à l'hôpital ou à la clinique où on vous l'administre.

Garder ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

Conserver au réfrigérateur (2 °C à 8 °C).

Pour en savoir davantage au sujet de KEYTRUDA™ :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit complète rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada ou le site de Merck Canada au www.merck.ca, ou en téléphonant chez Merck Canada au 1-800-567-2594.

Ce dépliant a été préparé par Merck Canada Inc.

Dernière révision : le 1er octobre 2015

™ Marque de commerce de Merck Sharp & Dohme Corp., utilisée sous licence.

© 2015 Merck Canada Inc. Tous droits réservés.